



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

TRABAJO FINAL DE GRADO

IMPLICACIÓN VISUAL DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS QUE CURSAN EN ALTERACIÓN MENTAL

Gonzalo Ruiz Sáenz

M. Rosa Borràs García
Juan Carlos Ondategui Parra
Departamento de Óptica y Optometría



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

Los profesores M. Rosa Borràs García y Juan Carlos Ondategui Parra, como co-directores del Trabajo Final de Grado,

CERTIFICAN

Que el alumno Gonzalo Ruiz Sáenz, ha realizado bajo nuestra supervisión el Trabajo Final de Grado: “Implicación visual de las enfermedades neurodegenerativas que cursan en alteración mental”, que se recoge en esta memoria para optar al título del Grado en Óptica y Optometría.

Y para que conste, firmamos este certificado.

M. Rosa Borràs García
Co-directora

Juan Carlos Ondategui Parra
Co-director

Terrassa, 20 de enero del 2016



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

IMPLICACIÓN VISUAL DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS QUE CURSAN EN ALTERACIÓN MENTAL

RESUMEN

Actualmente, son más de 100 las enfermedades neurodegenerativas conocidas. Todas ellas, se caracterizan por presentar un proceso irreversible. En la mayoría, se desconoce su etiología, aunque sí el principal factor de riesgo, la edad.

Aunque en el presente, hemos querido clasificarlas según transcurran en alteración mental, motora, o combinación de ambas, es complicado hacer tal diferenciación, ya que muchas de ellas coinciden desde el punto de vista clínico y anatomopatológico, asimismo en algunas se presentan cursos clínicos iniciales muy variables.

Por otra parte, el diagnóstico precoz, se ve dificultado, a razón de que las reservas funcionales del propio paciente, hacen que el inicio de la enfermedad quede oculto. No obstante, una vez que las mismas ya se han visto consumidas, es la falta de memoria y la reducción de la actividad, acompañada de depresión, el cuadro más frecuente de diagnóstico de demencia. Entonces, sabemos que si existe demencia, hay un 70 % de probabilidades que estemos ante la enfermedad de Alzheimer. Evidentemente, la enfermedad de Alzheimer presenta mayor prevalencia en los países más desarrollados, pues la esperanza de vida es mayor. Respecto a su diagnóstico, a día de hoy, no existe una técnica precisa, más que la autopsia.

Algunas enfermedades neurodegenerativas pueden comprometer la visión, destacando el papel de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, las cuales desarrollamos con más extensión en las próximas páginas.

Las afecciones visuales de las enfermedades neurodegenerativas, se han atribuido al deterioro cognitivo de las áreas cerebrales encargadas del procesamiento visual, no obstante, es reciente estudios que demuestran que cambios en la morfología del ojo podrían estar íntimamente relacionados con las alteraciones visuales de estos pacientes. Así pues, mediante el manejo de la tomografía de coherencia óptica, podremos parametrizar los biomarcadores de la neurodegeneración de la retina, como forma fiable de diagnóstico en vida.



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

IMPLICACIÓ VISUAL DE LES MALALTIES NEURODEGENERATIVES QUE CURSEN A ALTERACIÓ MENTAL

RESUM

Actualment, són més de 100 les malalties neurodegeneratives conegudes. Totes elles, es caracteritzen per presentar un procés irreversible. En la majoria, es desconeix la seva etiologia, encara que sí el principal factor de risc, l'edat.

Encara que en el present, hem volgut classificar-les segons transcorrin en alteració mental, motora, o combinació d'ambdues, és complicat fer tal diferenciació, ja que moltes d'elles coincideixen des del punt de vista clínic i anatomopatològic, així mateix en algunes es presenten cursos clínics inicials molt variables.

D'altra banda, el diagnòstic precoç, es veu dificultat, a raó de que les reserves funcionals del propi pacient, fan que l'inici de la malaltia quedi amagat. No obstant això, una vegada que les mateixes ja s'han vist consumides, és la falta de memòria i la reducció de l'activitat, acompanyada de depressió, el quadre més freqüent de diagnòstic de demència. Llavors, sabem que si hi ha demència, hi ha un 70% de probabilitats que estiguem davant la malaltia d'Alzheimer. Evidentment, la malaltia d'Alzheimer presenta major prevalença en els països més desenvolupats, ja que l'esperança de vida és més gran. Respecte al seu diagnòstic, a dia d'avui, no hi ha una tècnica precisa, més que l'autòpsia.

Algunes malalties neurodegeneratives poden comprometre la visió, destacant el paper de la malaltia d'Alzheimer i de la malaltia de Creutzfeldt-Jakob, les quals desenvolupem amb més extensió en les pròximes pàgines.

Les afeccions visuals de les malalties neurodegeneratives, s'han atribuït al deteriorament cognitiu de les àrees cerebrals encarregades del processament visual, però, és recent estudis que demostren que canvis en la morfologia de l'ull podrien estar íntimament relacionats amb les alteracions visuals d'aquests pacients. Així doncs, mitjançant el maneig de la tomografia de coherència òptica, podem parametritzar els biomarcadors de la neurodegeneració de la retina, com a forma fiable de diagnòstic en vida.



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

VISUAL INVOLVEMENT OF DISEASES ALTERATION IN NEURODEGENERATIVE COURSE MENTAL

SUMMARY

Nowadays, there are more than a hundred neurodegenerative diseases, all of them sharing a common factor: being an irreversible process. Although the main risk factor is already known (the age), the etiology of the majority of them is still unknown.

In spite of the aim to classify them according to their mental, motor or both of them evolution, it is still hard to make a clear difference because of the clinical and anatomopathological coincidence. Furthermore, in some of them exist variability in their initial clinical profiles.

Moreover, early diagnosis is difficult due to the functional reserves of the patients, which makes the onset of the disease remain hidden. However, they have already been consumed, it is the lack of memory and reduced activity, accompanied by depression, the most frequent diagnosis of dementia. So, if we know that there is dementia, exists a 70% probability that we are facing Alzheimer's disease. Evidently, Alzheimer's disease is more prevalent in developed countries, because of the higher life expectancy. Regarding his diagnosis, nowadays there is no precise technique but the autopsy.

Some neurodegenerative diseases can compromise vision, highlighting Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease, which are widely develop in the following pages.

Visual conditions of neurodegenerative diseases have been attributed to the cognitive impairment of brain areas responsible for visual processing. However, recent studies show that changes in the morphology of the eye may be closely related to the visual impairment in these patients. Thus, by the management of optical coherence tomography, we parameterize the biomarkers of neurodegeneration of the retina as reliable way to diagnose it alive.



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

VISUAL INVOLVEMENT OF DISEASES ALTERATION IN NEURODEGENERATIVE COURSE MENTAL

ABSTRACT

There are over 100 neurodegenerative diseases, all characterized by the progressive and relentless loss of neurons, therefore, are irreversible, since reactive glial cells migrate to the injury site initiating the cleaning process remains, and forming scars that prevent regeneration. Most of its etiology, although the main risk factor, age unknown. If we want to classify them is complicated because many match from clinically and pathologically also in some very early clinical variables are presented courses. Until the differentiating factors are not determined, not properly labeled as illness, and then comes together in a subset unclassified.

Moreover, early diagnosis is difficult to reason that the functional reserves of the patient, cause the onset of the disease remains hidden, not become manifest different symptoms associated with the disease, and therefore , is not clearly distinguish its inception. As a result, preventive treatments are very limited.

It is necessary to differentiate an aging process regarding one disease, to determine whether or not dementia. Also, not to be confused with pseudodementia, which continues to be a reversible process.

Once consumed the functional reserves, is the lack of memory and reduced activity, accompanied by depression, the most common diagnosis of dementia box. The language disorders are reflected in the more advanced stages of the disease.

Such dementias can be classified into primary and secondary. Are primary related to a degenerative disease of the central nervous system, by contrast, secondary cognitive impairment is a symptom of an acquired disease, and usually known cause central nervous system.

So we know that if there is dementia, there is a 70% probability that we are facing Alzheimer's disease. Logically, the prevalence of Alzheimer's disease is more related in more developed countries, where life expectancy is greater. Regarding diagnosis, there are no precise techniques for diagnosing Alzheimer's disease, usually resorting to CT and MRI. Autopsy is only indicative of the presence or absence of Alzheimer's disease. According to NINCSDS-ADRDA criteria, there are 3 diagnostic categories for Alzheimer's disease: probable, possible and defined. Clearly, as defined autopsy diagnose.

In terms of clinical Alzheimer's disease, recent memory and learning ability, are affected in the initial period. Remote memory, is maintained over time, also, the musical memory. Moreover, the triad of aphasia-apraxia-agnosia appears to varying degrees, combinations, and different times of development.

It has been found that certain hypertension and dyslipidemia, are risk factors for the onset of Alzheimer's disease, besides the already mentioned principal.

Regarding the signs, the global cortical atrophy, and the formation of senile plaques, they are typical of a diagnosed brain characteristics of Alzheimer's disease.

Although not Alzheimer is inevitable, there palliative treatments approved by the FDA, such as Donepezil.

Some neurodegenerative diseases can compromise vision, highlighting the role Alzheimer's disease, and Creutzfeldt-Jakob disease.

The visual condition of neurodegenerative diseases has been attributed to cognitive impairment of responsible brain areas of visual processing, however, is recent studies showing that changes in the morphology of the eye, such as the loss of retinal ganglion cell or optic nerve degeneration, may be closely related to the visual disturbance of these patients. By managing the optical coherence tomography, we can parameterize the biomarkers of neurodegeneration of the retina, as reliable diagnostic life.

IMPLICACIÓN VISUAL DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS QUE CURSAN EN ALTERACIÓN MENTAL

AGRADECIMIENTOS

Antes de comenzar con el trabajo propiamente dicho, me gustaría agradecer a las personas que nombraré, a continuación, por su implicación y apoyo:

A mis tutores, Rosa y Juan Carlos, por su dedicación, paciencia, y motivación.

A mis padres y a mi hermano, por su apoyo incondicional.

A la fundación ACE, en especial, a Domingo e Isabel, por su predisposición.

A Óscar, por su ayuda desinteresada.

A Elena, por su soporte.

INTRODUCCIÓN

Entendemos como *enfermedad neurodegenerativa*, la pérdida progresiva de la estructura o la función de las neuronas, incluyendo la muerte neuronal en diferentes regiones del sistema nervioso, con el consiguiente deterioro funcional de las partes afectadas.

En general, provocan alteraciones en muchas actividades y funciones corporales como son el equilibrio, la movilidad, el habla, la respiración, la función cardíaca, la *visión*, entre otras.

Nosotros las clasificaremos según provoquen afección mental, motora, o combinación de ambas, centrándonos en la *implicación visual de las enfermedades neurodegenerativas que cursan en alteración mental*.

ÍNDICE

1. ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	03
2. LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	04
2.1. Clasificación	
3. NEUROLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO Y DE LAS DEMENCIAS	07
3.1. Tipos celulares	
3.2. Organización general del neocórtex	
3.3. Áreas corticales	
4. LAS DEMENCIAS.....	11
4.1. Concepto y clasificación de las demencias	
5. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	13
5.1. Manifestaciones clínicas	
5.2. Etiología	
5.3. Anatomía patológica	
5.4. Diagnóstico	
5.5. Pronóstico	
5.6. Afectación visual	
6. PSEUDODEMENCIA.....	23
7. ATROFIAS LOBARES FRONTOTEMPORALES.....	23
7.1. Manifestaciones clínicas	
7.2. Etiología	
7.3. Anatomía patológica	
7.4. Diagnóstico	
7.5. Tratamiento	
8. DEMENCIA VASCULAR	25
8.1. Manifestaciones clínicas	
8.2. Etiología	
8.3. Tratamiento	
9. ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB.....	26
9.1. Manifestaciones clínicas	
9.2. Etiología	
9.3. Anatomía patológica	
9.4. Diagnóstico	
9.5. Tratamiento	
9.6. Afectación visual	
10. CONCLUSIONES.....	29
11. VALORACIÓN PERSONAL	31
12. BIBLIOGRAFÍA	32

1. ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) puede tanto afectar a la médula espinal como al cerebro, nombrándose mielopatía y encefalopatía, respectivamente.

Por su parte, la médula espinal tiene la función de transmitir la información sensorial del sistema nervioso periférico (SNP), como también conduce la información motora de los músculos esqueléticos, los miocardios, los músculos lisos, y las glándulas. Y, por la otra parte, el cerebro es el encargado de captar señales de la médula espinal, como de los nervios olfativos, y de los nervios ópticos.

Las enfermedades del SNC son extremadamente debilitantes y cada vez se presentan más en la población.

Las causas de las enfermedades del SNC son varias, incluyendo la degeneración cerebral, la cual estudiaremos con más atención. Exponemos, a continuación, las causas:

- TRAUMA: Cualquier tipo de traumatismo craneoencefálico o lesión en la médula espinal.
- INFECCIÓN: Afección del cerebro o de la médula espinal por invasión de un microorganismo o un virus.
- DEGENERACIÓN: Pérdida progresiva de las funciones de la estructura afectada por merma neuronal.
- DEFECTO ESTRUCTURAL: Defectos congénitos.
- TUMOR: Crecimiento anormal celular que puede provocar alteración funcional.
- ENFERMEDAD AUTOINMUNE: Afección por la que el sistema inmunológico ataca y destruye tejido sano, causando adulteración funcional. Son pacientes que son menos propensos a mostrar ninguna mejora en la función cognitiva o motora.
- ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: Interrupción del suministro sanguíneo del cerebro acompañándose de muerte de las células cerebrales, resultando en un daño permanente que varía según la edad, es decir, el cerebro joven podría recuperar la función perdida al ser más plástico.

Todas las causas expuestas, provocan que las células afectadas ya no sean capaces de mantener la homeostasis y, por lo tanto, de realizar las funciones necesarias para el correcto funcionamiento.

Una vez acumuladas las células muertas, las células gliales reactivas migran al lugar de la lesión e inician la limpieza de los restos, formando cicatrices que impiden la regeneración.

Cabe decir, que se está estudiando para ver cómo se puede modular el entorno celular para conducir a una reparación del SNC.

2. LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Por el momento, se conocen más de 100 enfermedades neurodegenerativas, todas ellas caracterizándose por la pérdida progresiva e imparable de neuronas en áreas concretas del cerebro o en sistemas anatómico-funcionales, por lo tanto, son procesos irreversibles. La disminución de la función puede ocurrir durante varios años o décadas.

La etiología se desconoce, es decir, no se saben las causas que provocan la pérdida de neuronas, aunque sí se conoce que el principal factor de riesgo para desarrollar esta clase de enfermedades es el incremento de la edad, por lo que cada vez serán más presentes en la población, debido al incremento de la esperanza de vida. Las mutaciones en el ADN mitocondrial, así como el estrés oxidativo, contribuyen al envejecimiento.

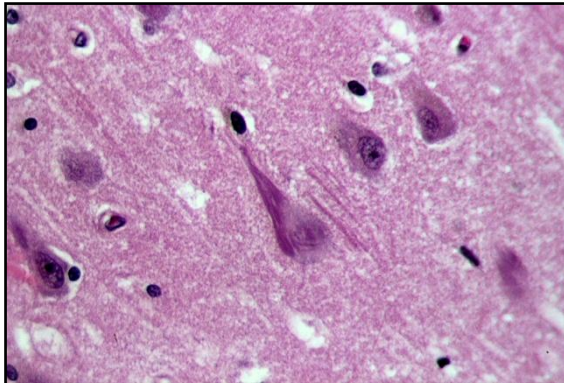
La clasificación de las mismas, fundamental tanto para el diagnóstico, el pronóstico, como la investigación, es complicada, ya que muchas de ellas coinciden desde el punto de vista clínico y anatomopatológico, asimismo en algunas se presentan cursos clínicos iniciales muy variables. Por ejemplo, el 10 % de los pacientes diagnosticados de Parkinson padecen de otro tipo de patología o que la demencia se encuentra en más de la mitad de éstas.

Aunque dijimos que la etiología se desconoce, cabe decir que algunas enfermedades neurodegenerativas tienen una clara base genética, como por ejemplo, el síndrome de Strumpell Lorrain que se manifiesta con una rigidez progresiva y contracción en los miembros inferiores, la enfermedad de Huntington que se expresa con un movimiento exagerado de la extremidades y la aparición de muecas repentinas, la neuropatía óptica hereditaria de Leber que es la pérdida aguda y subaguda de la visión central, entre otras. Sin embargo, que sea exclusivamente de origen hereditario solo se presenta en el 10 % de los casos. Por lo tanto, podemos concluir que el aporte genético es mínimo, aunque los agentes ambientales no son causa directa de las enfermedades neurodegenerativas, por lo que se coincide que son una conjunción de ambos factores.

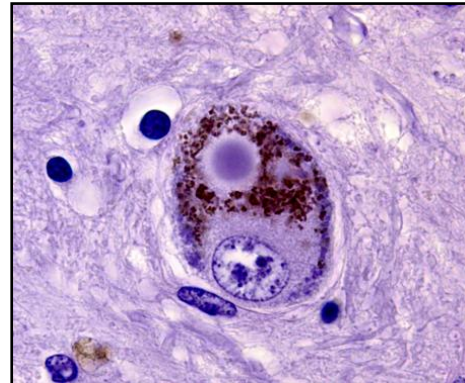
Respecto a la evolución clínica, los pacientes conocen cuando se ponen de manifiesto los síntomas pero, no saben cuando se da comienzo a la enfermedad. Esto es causado por la existencia de las reservas funcionales, es decir, los síntomas aparecen cuando las neuronas restantes no son capaces de compensar a las que han desaparecido, por lo que la enfermedad lleva más tiempo en evolución de lo que el paciente es consciente.

Por el momento, no podemos saber cuándo se da inicio real a la pérdida de neuronas, es por eso que los tratamientos preventivos se ven muy limitados.

Los hallazgos patológicos característicos de las enfermedades neurodegenerativas, tales como los ovillos neurofibrilares, conglomerado anormal de proteínas compuesto por pequeñas fibrillas entrelazadas dentro de las neuronas, de la enfermedad del Alzheimer, o los cuerpos de Lewy, acumulación de estructuras anormales en el cerebro de la proteína alfa-sinucleína, del Parkinson, se desconoce si forman parte normal del envejecimiento o representan un estado presintomático de la enfermedad.



Ovillos neurofibrilares



Cuerpos de Lewy

La pérdida de neuronas es probablemente constante, sin embargo, no hay relación lineal entre el daño neuronal y la función, dependiendo siempre de las reservas funcionales.

De todas formas, las enfermedades neurodegenerativas progresan de forma lenta y gradual. No suelen acortar la esperanza de vida, excepto aquellas que dañan a las funciones vitales, como por ejemplo, la esclerosis lateral amiotrófica afectando a la respiración, y la ataxia de Friedreich, al corazón. Evidentemente, sí exponen al paciente a una muerte más precoz con la aparición de las enfermedades intercurrentes, es decir, enfermedad que se produce a la vez que otra enfermedad y que puede afectar al curso de ésta.

2.1. CLASIFICACIÓN

Aunque hagamos una clara clasificación, hemos de tener en cuenta que puede resultar confuso el etiquetar la enfermedad neurodegenerativa en afección mental y/o motora, ya que por ejemplo, nos podemos encontrar con un paciente que tiene problemas con el habla pudiendo estar esta anomalía sujeta a anomalías en el procesamiento del lenguaje, o por lo contrario, provocada por una daño en el nervio hipogloso que controla el movimiento de la lengua.

Las deficiencias puras motoras se expresan en problemas en la coordinación, el equilibrio, y la fuerza.

La mayoría de las funciones motoras involuntarias son controladas por la médula espinal, incluyendo los procesos como caminar, ya que las personas no son conscientes de cómo levantar y colocar cada pierna.

Los pacientes con degeneración en las células del cerebelo tienen dificultades para llegar a un objetivo. Otros déficits motores pueden llevar a los pacientes a experimentar temblores, comunes en el Parkinson.

Las funciones motoras alteradas dificultan, en gran medida, la realización de tareas cotidianas, sin embargo, algunas funciones pueden ser recuperadas bajo ciertas condiciones. En un estudio, el 76 % de los pacientes recuperó las funciones motoras 6 meses después de sufrir un derrame cerebral.

La función motora está controlada por la corteza cerebral, ésta envía las decisiones en forma de señales a la médula espinal, donde la información se hace más eficiente y es transmitida a los músculos.

En la enfermedad de Parkinson, los pacientes pierden la decisión cognitiva para moverse, sin embargo, la función motora necesaria para realizar la acción se mantiene.

Por otro lado, las afecciones cognitivas no parecen resolver tan fácilmente como las deficiencias motoras. En un estudio, la probabilidad de la mejora cognitiva a largo plazo después de un accidente cerebrovascular fue del 54 % para los pacientes con daños en el hemisferio izquierdo del cerebro.

Cuando es causado por una degeneración y un accidente cerebrovascular, los pacientes a menudo experimentan diversos grados de pérdida en la función motora combinado con déficits cognitivos. Por ejemplo, un paciente con ictus suele tener debilidad muscular en el lado contralateral del cuerpo y problemas cognitivos relacionados con el área del cerebro afectada.

Como ya dijimos, hay una largo listado de enfermedades neurodegenerativas, muchas de las cuáles aun no están del todo catalogadas y concurren en un subgrupo sin clasificar hasta que no se determinen los factores diferenciales que hagan que se etiquete como propiamente enfermedad.

Podemos mencionar las siguientes enfermedades neurodegenerativas: Ataxia de Friedreich, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Canavan, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Enfermedad de Devic, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Lafora, Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Esclerosis múltiple, Espondilosis, Gliosis, Incapacidad física, Kuru, Sarcopenia, Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de Korsakoff, entre muchas otras.

Nos centraremos en aquellas que derivan en una pérdida propiamente cognitiva como es la enfermedad de Alzheimer, las atrofas lobares frontotemporales, la demencia vascular, y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

3. NEUROLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO Y DE LAS DEMENCIAS

Antes de tratar propiamente la enfermedad, tenemos que comprender la patología cerebral que justifica la manifestación clínica de la misma.

Iniciamos con una breve referencia, a la estructura anatómica y neuroquímica básica del córtex cerebral.

3.1. TIPOS CELULARES

La corteza cerebral está constituida por neuronas con sus fibras nerviosas, neuroglia, y vasos sanguíneos, al igual que el resto de sustancia gris del SNC. Las neuronas con sus fibras nerviosas, al tratarse del elemento funcional básico del córtex, haremos referencia, a continuación.

Existen 3 grupos principales de tipos de células neuronales:

- **PIRAMIDALES:** Las de mayor tamaño. Eferentes corticales, tanto hacia otras áreas corticales homo y contralaterales, como hacia los núcleos grises corticales, y la médula. Algunos de sus axones no llegan a salir de la corteza, son las de menor tamaño, situadas habitualmente en las capas más superficiales, por lo contrario, las de mayor tamaño se localizan en las capas más profundas. Disponen de un sistema dendrítico muy desarrollado, con dendritas basales, rodeando el cuerpo celular, y apicales.
- **GRANULOSAS o ESTRELLADAS:** Interneuronas. Sus axones pueden ser cortos, en relación con células corticales próximas, o largos, dirigiéndose a otras capas corticales, no saliendo de la sustancia gris en ninguno de los casos.
- **MULTIPOLARES:** Inhibitorias. Incluyen diversos tipos de células corticales: células en cesta, células en arbusto, células de Golgi tipo II.

La distribución, densidad y disposición de estas células permiten diferenciar regiones corticales, implicando funcionalidades. El neocórtex es la estructura cortical predominante.

3.2. ORGANIZACIÓN GENERAL DEL NEOCÓRTEX

Lo dividiremos en 6 capas, cuyas características nos permitirán diferenciar regiones:

- **CAPA MOLECULAR o PLEXIFORME (1):** Más superficial. Constituida, principalmente, por fibras tangenciales, donde se producen gran número de las sinapsis corticales.

- CAPA GRANULAR EXTERNA (2): Gran número de células piramidales pequeñas y de células granulares. Las dendritas acaban en la capa molecular, y sus axones llegan hacia capas corticales más profundas, o sustancia blanca.
- CAPA PIRAMIDAL EXTERNA (3): Células piramidales, cuyas dendritas apicales se dirigen a la capa molecular, y los axones constituyen fibras de proyección, de asociación o comisurales.
- CAPA GRANULAR INTERNA (4): Gran densidad de fibras granulares junto a fibras horizontales.
- CAPA PIRAMIDAL INTERNA o GANGLIONAR (5): Células piramidales medianas y grandes, como fibras horizontales.
- CAPA MULTIFORME o de CÉLULAS POLIMÓRFICAS (6): Más profunda. Células piramidales modificadas.

No todas las áreas corticales presentan la estructura en 6 capas, aquella que no la muestra se la nombra como heterotípica. Las 2 áreas heterotípicas son:

- CORTEZA GRANULAR: Fusión de la capa 2-5, con gran predominio de células estrelladas, receptoras de las fibras tálamocorticales. En la circunvolución parietal ascendente, primera circunvolución temporal y zonas del hipocampo.
- CORTEZA AGRANULAR: No se distinguen las capas 2 y 4. En la circunvolución frontal ascendente y otras áreas frontales origen de fibras eferentes motoras.

La restante corteza cerebral se denomina, homotípica, por ser la más frecuente. Aún así dentro de este grupo se podrían distinguir 3 subgrupos:

- FRONTAL: Predominio de células piramidales.
- PARIETAL: Predominio de células receptoras.
- POLAR: Espesor reducido, capas granulares individualizadas.

En general, podemos considerarlo como una estructura con unidades funcionales verticales, con fibras aferentes, eferentes, y neuronas internunciales o intercalares.

3.3. ÁREAS CORTICALES

Es a partir del siglo XIX cuando distinguimos las diferentes áreas corticales.

Esquematisamos las áreas corticales de los lóbulos cerebrales y sus funciones, en el siguiente recuadro:

FRONTAL	Área precentral: -Área motora primaria -Área motora secundaria	Área motora suplementaria	Área ocular frontal	Área motora de Broca	Corteza prefrontal
PARIETAL	Área somestésica primaria	Área somestésica secundaria	Área somestésica de asociación		
TEMPORAL	Área auditiva primaria	Área auditiva secundaria			
OCCIPITAL	Área visual primaria	Área visual secundaria	Área ocular occipital		
OTRAS ÁREAS CORTICALES	Área gustativa	Área vestibular	Ínsula		

Tabla 1: Áreas corticales y funcionalidades

A continuación, desarrollaremos con más extensión las áreas directamente relacionadas con la visión, explicando los diferentes síndromes lesionales focales que vienen relacionados con las mismas:

- SÍNDROME FRONTAL (ÁREA OCULAR FRONTAL):

Inicia los movimientos oculares voluntarios.

- SÍNDROME OCCIPITAL (ÁREA VISUAL PRIMARIA-ÁREA VISUAL SECUNDARIA-ÁREA OCULAR OCCIPITAL):

En el área visual primaria, se localiza el campo visual superior en la parte inferior y viceversa. La representación del campo visual central en la porción caudal de la cisura calcarina es más extensa que la de la periferia.

El hecho de poder trabajar con tomografía por emisión de positrones (PET), ha permitido conocer la organización retinotópica en el área primaria o confirmar la activación parietal superior en la localización de objetos en el espacio, de la unión occipitotemporal en la identificación de objetos, del fondo del ángulo parieto-témporo-occipital por el movimiento, y del córtex occipital por el color.

Los déficits del campo visual siguen la distribución esperable de la representación visual en la corteza, es decir, según:

- REPRESENTACIÓN CRUZADA: Hemianopsias, cuadrantanopsias, escotomas laterales, todos ellos homónimos.

- REPRESENTACIÓN CORTICAL: Hemianopsias altitudinales, cuadrantanopsias inferiores o superiores.
- REPRESENTACIÓN CONCÉNTRICA ANTERO-POSTERIOR: Déficits maculares, escotomas paracentrales, hemianopsia doble, visión en túnel.

Igualmente, el campo visual sólo es útil aquel que somos conscientes de su existencia.

La ceguera cortical, producida por lesión bilateral de la corteza visual, se caracteriza por la pérdida de la visión, estando los globos oculares y el fondo de ojo, íntegros, preservando, además, los reflejos pupilares sin reflejo de amenaza ni parpadeo a la luz. Generalmente, se asocia a la ceguera cortical, las alucinaciones visuales, habitualmente elementales en forma de colores, la anosognosia, es decir, la no consciencia de la enfermedad, y los problemas mnésicos con afección típica de la memoria de fijación que se acompaña de fabulación, no se capta y fija bien en un solo acto de atención.

Otros déficits especializados de funciones visuales pueden ser:

- ACROMATOPSIAS CENTRALES, TOTALES, o como HEMIACROMATOPSIAS: Causa vascular por lesión del córtex occipitotemporal inferior, por lo general. El paciente, espontáneamente, no identifica los colores que por otra parte percibe correctamente.
- DÉFICITS DE LA VISIÓN DEL MOVIMIENTO: Lesiones bilaterales córtico-subcorticales en la región ténporo-occipital lateral.
- PROSOPAGNOSIA: Incapacidad de reconocer a las personas. Las lesiones se sitúan en la unión occipitotemporal inferior, habitualmente bilaterales.
- ALEXIA PURA: Desconexión entre las áreas visuales y las áreas de tratamiento del lenguaje escrito. Asociado a una hemianopsia derecha, habitualmente.
- ALTERACIÓN DE LA MEMORIA TOPOGRÁFICA: No orientación en un camino ya conocido. Las lesiones suelen situarse en la parte posterior del hemisferio derecho.

Asimismo, las lesiones occipitales pueden dar lugar a percepciones sin objeto o a deformaciones de objetos reales.

Las alucinaciones visuales suelen ser elementales, es decir, se perciben luces o manchas, en movimiento, normalmente. Las alucinaciones más complejas suelen producirse en lesiones de la convexidad. La repetición de la alucinación, en ocasiones, hace ver al paciente que es un hecho no real.

Las metamorfopsias, es decir, la modificación de forma, medida y/o cantidad, se presentan en lesiones que afectan al córtex temporal o parietal adyacente.

La palinopsia consiste en la reaparición de la imagen visual de un objeto visto previamente, puede tener un aspecto muy real. Suele presentarse durante la recuperación de un déficit incompleto del campo visual por lesión occipital derecha.

La alteración de los movimientos oculares de seguimiento tiene origen en lesiones occipitales que se extienden hacia el córtex parietal posterior o temporal superior.

4. LAS DEMENCIAS

Las distintas denominaciones que se han hecho de las demencias, han sido numerosas a lo largo del tiempo. Es a finales del siglo XIX cuando se ha aplicado el término con más rigurosidad, puesto que era empleado de forma arbitraria a toda aquella persona con una incapacidad mental.

Diferenciar un proceso de envejecimiento respecto a uno de patológico asociado al mismo, con frecuencia ha resultado tarea difícil.

Es frecuente en los pacientes con deterioro cognitivo o demencia el acudir a consulta sea a raíz de unas observaciones de su entorno más próximo, ya sea familiar o laboral. Habitualmente, refieren fallos en la memoria, aunque también, el olvido de palabras o de ciertas habilidades complejas.

Los pacientes depresivos se quejan con frecuencia de su falta de memoria y presentan una reducción de sus actividades, el diagnóstico más frecuente del síndrome de demencia.

En pacientes con un elevado nivel de autoexigencia reconocen por ellos mismos una pérdida subjetiva de memoria o de otras funciones cognitivas antes de detectarse por métodos de *Screening*.

Aunque sea menos frecuente, las consultas por déficits cognitivos focales, como por ejemplo, la expresión verbal, nos puede resultar muy orientativo.

A lo que se refiere trastornos en el lenguaje, los más frecuentes, sobre todo en las fases más avanzadas de la enfermedad, son:

- AFASIA: Dificultad para encontrar palabras que designen objetos conocidos anteriormente.
- AFASIA AUDITIVA: El sonido de las palabras se mezcla con los ruidos por lo que es imposible comprender lo que se le dice y, por lo tanto, no hay respuesta adecuada.
- ECOLALIA: Repetición automática e inmediata de palabras que acaba de oír.
- INCOHORENCIA: Ausencia de relación significativa entre las palabras.
- LOGOCLONIA: Repetición de una sílaba de forma reiterada.
- DISARTRIA: Dificultad en articular palabras.

- **MUTISMO:** No expresa ninguna idea aunque se le pregunte.
- **PERSEVERACIÓN:** Se detiene de forma repetida en los mismos conceptos de sus propias conversaciones.

Si bien los déficits cognitivos nos guían en saber la posible existencia de una demencia, la aparición de síntomas psicológicos y conductuales también están muy relacionados, siendo la depresión el síntoma psicológico inicial más frecuente en las demencias.

Supongamos que la persona se expone a la práctica clínica de un terapeuta ocupacional, pues en ese caso, si se le somete a un taller con el objetivo de tranquilizar, ofrecer confianza, aumentar la autoestima, y demostrar empíricamente como su funcionamiento mnésico puede mejorar con la práctica adecuada siendo éste estimulado, podemos, no obstante, en cierta medida, evaluar la memoria, habiendo pistas que se podrían plasmar en alguien que está comenzando con una demencia:

- Es diferente preguntar varias veces por el contenido de algo que ha escuchado y no se acuerda, que realizar la misma pregunta repetidamente como si nunca antes la hubiera planteado.
- Ante ciertos ejercicios, la persona puede ponerse a mirar las tareas de sus compañeros, realizándolo en múltiples ocasiones y con ejercicios diferentes.
- Pararse en mitad de un ejercicio o directamente cambiar de actividad.
- Perder como costumbre los ejercicios para casa o acusar a otros de su pérdida.
- Dejar olvidados, de forma habitual, objetos personales.

4.1. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

Según McKhan y colaboradores, una demencia es un deterioro de la función intelectual en comparación con el nivel previo del paciente. Si bien pero, otros grupos han consensuado criterios más detallados y que resultan manejables en la práctica clínica.

De las distintas definiciones, las más empleadas son las correspondientes a la International Classification of Diseases, 10th revisión (ICD-10), y al Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). La ICD-10, la define como un trastorno con deterioro tanto de la memoria como de la inteligencia suficiente para alterar actividades personales de la vida diaria. Y, el DSM-IV, la considera como un síndrome caracterizado por el desarrollo de múltiples déficits cognitivos incluyendo alteración de la memoria y, al menos, uno de los trastornos cognitivos: afasia, apraxia, agnosia o alteraciones en el funcionamiento ejecutivo.

Las demencias pueden clasificarse como:

- **PRIMARIAS:** En relación con una patología degenerativa del SNC.
- **SECUNDARIAS:** El deterioro cognitivo constituye un síntoma más de una enfermedad adquirida, y habitualmente de causa conocida, del SNC.

En la siguiente tabla se muestra la clasificación de las demencias:

DEMENCIAS PRIMARIAS (DEGENERATIVAS)	
Demencia tipo Alzheimer	
Taupatías	Demencia frontotemporal
	Parálisis supranuclear progresiva
	Degeneración cortico-basal
Sinucleinopatías	Enfermedad de Parkinson
	Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos
	Hallervorden-Spatz
Enfermedades que cursan con corea y otros trastornos del movimiento	Enfermedad de Huntington
	Neuroacantocitosis
	Atrofia dentatorubro-palidoluysiana
	Enfermedad de Wilson
DEMENCIAS SECUNDARIAS	
Demencia vascular	Infartos o hematomas cerebrales
	Enfermedad de Binswanger
	Vasculitis
	Angiopatia amiloide cerebral
Demencia asociada a tumores cerebrales o síndromes paraneoplásicos	
Demencia de causa infecciosa	
Meningitis	Encefalitis
	Neurolúes
	SIDA
	Enfermedades por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, insomnio letal)
Hidrocefalia normotensiva u obstructiva	
Demencia postraumática	
Demencia en enfermedades desmielizantes (esclerosis múltiple)	
Demencias tóxico-metabólicas y carenciales	Hipo/hipertiroidismo
	Enfermedades de depósito
	Alcoholismo
	Intoxicación por metales
	Déficit vitamínicos
Pseudo-demencia en enfermedades psiquiátricas	

Tabla 2: Las demencias

Como se muestra en la tabla, hay muchas enfermedades que pueden dar lugar a una demencia, sin embargo, es la enfermedad del Alzheimer la más frecuente con diferencia, respecto al resto, o con otras palabras, si hay demencia, hay un 70 % de probabilidades que estemos ante el Alzheimer.

5. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad del Alzheimer, descrita por Alois Alzheimer en 1906, es la más común de las demencias y constituye la 4ª causa de muerte en los ancianos.

Su prevalencia se calcula en un 5 % a los 65 años, con un crecimiento exponencial a partir de dicha edad. Incluso se han dado cifras de un 30 % a los 85 años.

Según datos recogidos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), sólo Francia e Italia, tienen mayor proporción de enfermos de Alzheimer, respecto a España. Lógicamente, existe una correlación evidente entre los países en los que la prevalencia del Alzheimer es mayor y los países con mayor esperanza de vida, entre los que se encuentra España. Según datos del Ministerio de Sanidad de España, hay más de 800.000 personas diagnosticadas de Alzheimer.

Los criterios NINCSDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) establecen 3 categorías diagnósticas: probable, posible, y definida.

Los criterios de enfermedad de Alzheimer probable incluyen la presencia de demencia determinada por un cuestionario y confirmada mediante estudios neuropsicológicos, déficits en dos o más áreas cognitivas, empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas, ausencia de alteraciones de la conciencia, inicio entre los 40 y los 90 años, y ausencia de otras enfermedades cerebrales o sistémicas que pudieran justificar el cuadro clínico. Asimismo, la presencia de alguna de las siguientes manifestaciones refuerza el diagnóstico:

- Deterioro progresivo de las funciones del lenguaje (afasia), de las habilidades motoras (apraxia), y de la percepción (agnosia).
- Alteración de funciones superiores (contenido del pensamiento, abstracción, cálculo, juicio).
- Alteración de las actividades de la vida diaria y de los patrones previos de comportamiento.
- Antecedentes familiares, preferentemente con confirmación neuropatológica o genética.
- Estudio normal del líquido cefalorraquídeo.
- Normalidad o cambios inespecíficos en el electroencefalograma.
- Presencia de atrofia en las pruebas de imagen como tomografía computadorizada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral.

Determinadas manifestaciones clínicas son también compatibles con el diagnóstico, como por ejemplo, períodos de estabilización de los síntomas, y presencia de depresión, alucinaciones, y otras alteraciones del humor y/o la conducta.

En fases avanzadas, es posible que aparezcan trastornos del tono muscular, como por ejemplo, mioclonias, dificultades en la marcha, o crisis comiciales. Estas alteraciones si aparecen en estadios iniciales, y la existencia de déficits neurológicos focales o un inicio súbito, no apoyarían el diagnóstico.

El diagnóstico de posible enfermedad de Alzheimer se establece cuando existe una demencia de causa no determinada pero, en la que el inicio, la presentación o la evolución no son totalmente sugestivas de la forma típica del proceso, el paciente tiene otra causa sistémica o cerebral primaria que podría ocasionar demencia aunque no parece probable que así sea, o cuando el paciente presenta un déficit aislado y gradualmente progresivo, sin otra causa que lo justifique.

Para hablar de definitiva se debería confirmar mediante la histopatología, biopsias cerebrales o estudios post-mortem, igualmente en la práctica clínica no se realiza prácticamente nunca.

5.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad del Alzheimer es una enfermedad heterogénea, ya sea en su presentación como en su expresividad clínica y evolución.

La alteración de la memoria es constante desde su inicio y, en muchos casos, precede en años al diagnóstico, aunque no siempre es fácil la detección del deterioro cognitivo leve. La memoria reciente y la capacidad de aprendizaje se ven afectadas de forma más precoz y llamativa, aunque, a la larga, también lo hace la memoria remota.

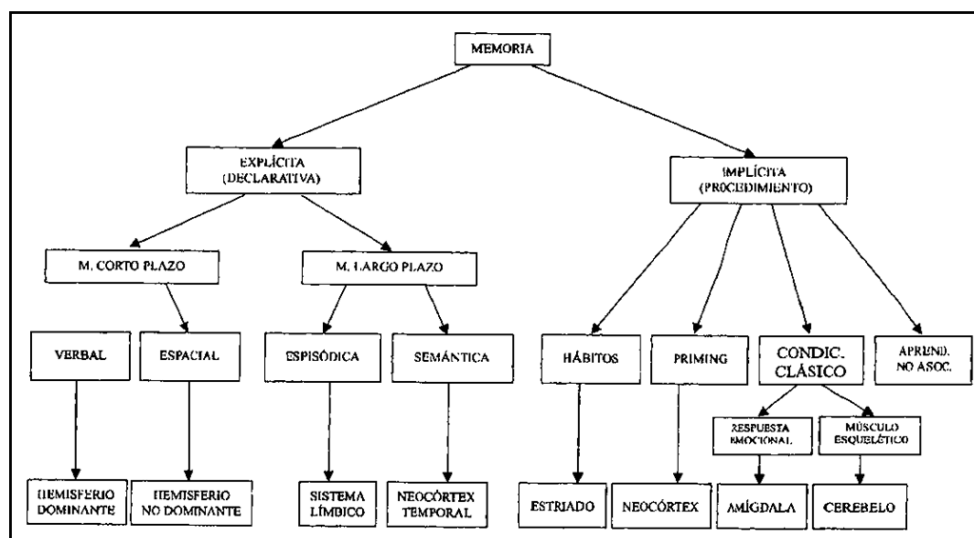


Ilustración 1: Clasificación de la memoria y de las estructuras cerebrales

No obstante, la memoria musical, muchas veces ligada a una vivencia emocional intensa, es la última que se pierde, es por ello, que los terapeutas ocupacionales la emplean para hacer frente al avance del Alzheimer.

La razón por la cual los recuerdos musicales permanecen intactos incluso en las últimas fases de la enfermedad es que los mismos se archivan en áreas diferentes a las del resto de recuerdos. Como ya mostramos, es en el lóbulo temporal donde tiene lugar ese registro. Ese mismo, por razones aún desconocidas, se ve menos afectado en el

curso de la enfermedad al presentar un metabolismo normal de la glucosa y una atrofia cortical 50 veces menor que en otras zonas del cerebro, sin embargo, los niveles de deposición de la proteína beta amiloide, no presenta grandes diferencias.



Pasqual Maragall en su reportaje "bicicleta cullera poma"

La tríada de afasia-apraxia-agnosia aparece en distintos grados, combinaciones y momentos distintos de evolución. Es frecuente ver una afasia inicialmente manifestándose como una pérdida de fluidez o contenidos, en ocasiones difícil de diferenciar de la gradual disminución del lenguaje voluntario asociado a un cuadro de apatía.

El no reconocer por parte del propio paciente la enfermedad, es algo frecuente, es habitual, ver a los familiares acudir en busca de ayuda médica cuando el cuadro comienza a ser incompatible con el desarrollo normal de las actividades de la vida diaria. Los pacientes no suelen dramatizar la situación de déficit cognitivo, tratan de negarla directamente, minimizarla o justificarla. El paciente olvida de sus olvidos, buscando a menudo, sin expresar angustia alguna, la ayuda de sus familiares, el llamado "signo del giro", es decir, al plantearle una pregunta, el paciente gira la cabeza hacia la persona que lo acompaña, en demanda de ayuda en la respuesta. Hay otras ocasiones, la exposición de lo que ocurre por parte del familiar, provoca el enfado, la negación, y la defensa por parte del paciente, pudiendo llegar a fabular si es interrogado.

Los trastornos conductuales acompañan, en un momento u otro, a los cognitivos. Depresión, ansiedad, apatía, irritabilidad, ideación autorreferencial o claramente paranoide son manifestaciones comunes en las fases leves de la enfermedad. Los períodos de agitación, de agresividad, los trastornos del sueño, la marcha sin objetivo, los trastornos alimenticios, y las alteraciones sexuales, son manifestaciones frecuentes y pueden resultar difíciles de manejar farmacológicamente.

En fases avanzadas, se observan trastornos motores, como por ejemplo, la ralentización progresiva de los movimientos, la rigidez muscular, las mioclonias, y la pérdida progresiva del patrón de la marcha. Asimismo, la orientación y las respuestas adecuadas se ven alteradas, es decir, el paciente no se sitúa en el espacio ni en el tiempo, y se desinhibe actuando de forma políticamente incorrecta.

Por último, en fases terminales, el paciente permanece en cama, sin capacidad de comunicación verbal o emocional, y en posturas de hipertonía en flexión.

5.2. ETIOLOGÍA

La causa, actualmente, se desconoce, aunque se han podido identificar algunos factores de riesgo.

La edad es el principal factor de riesgo, el comprobado. Ya hemos mostrado que la prevalencia de la enfermedad aumenta de forma significativa conforme la población envejece.

La existencia de antecedentes familiares, también constituye un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad. Existe un pequeño porcentaje, 5 % o menos, en que la enfermedad se transmite según un patrón de herencia autosómico dominante. Se trata de las formas ligadas a mutaciones en el gen de la proteína beta amiloide (APP), en el gen de la presenilina 1, y del gen de la presenilina 2. La mutación que causa la alteración en la proteína podría explicar la clínica del paciente.

Otro factor de riesgo genético lo conforma la presencia de determinados polimorfismos en el gen de la apolipoproteína E (apo-E), ya sea en las formas aleatorias como en las genéticas. La determinación de distintos genotipos de la apo-E permite realizar una predicción orientativa respecto a la posibilidad de desarrollar la enfermedad en algún momento de la vida.

Es reciente, la importancia en la relación con los factores de riesgo vascular, especialmente la hipertensión arterial y determinadas dislipemias, en la aparición de la enfermedad del Alzheimer.

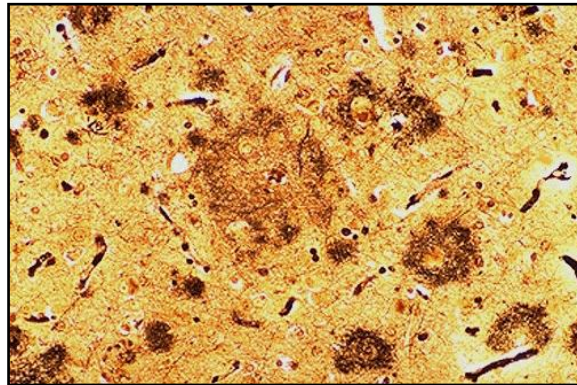
Sin embargo, se han descartado como factores de riesgo, el nivel de educación previo, la exposición a tóxicos ambientales, o la edad materna en el nacimiento.

Por otro lado, se está investigando el papel aparente protector de los antiinflamatorios, aunque el empleo de estrógenos en post-menopáusicas, se ha eliminado como tal.

5.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El cerebro de los pacientes con Alzheimer suele mostrar una pérdida de peso por atrofia cortical global, se encoge. La pérdida neuronal es especialmente marcada a nivel de lóbulo temporal, en el área del hipocampo. A lo que se refiere disposición celular, placas seniles y ovillos neurofibrilares en el córtex, y en menor grado a nivel subcortical. Las placas seniles están formadas por depósito de sustancia amiloide mientras que los ovillos neurofibrilares son constituidos por proteína tau y ubiquitina en forma de filamentos helicoidales pareados. El amiloide también se puede depositar,

a nivel perivascular, en los vasos leptomeníngeos. Asimismo, la presencia de cuerpos de Hirano, degeneración granulovacuolar en neuronas de la capa piramidal y el depósito de inclusiones eosinofílicas en estas neuronas.



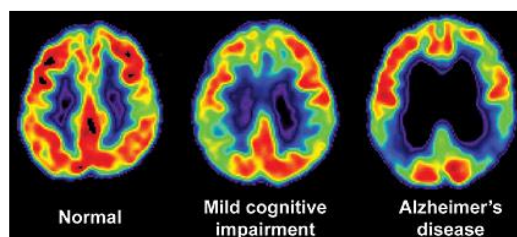
Placas seniles

El sistema colinérgico, es decir, el relacionado con la actividad del neurotransmisor acetilcolina, está especialmente marcado, debido a la degeneración del núcleo basal de Meynert, induciendo una importante pérdida de acetilcolina a nivel cerebral. Los tratamientos actuales están dirigidos a reemplazar este defecto tan acentuado.

5.4. DIAGNÓSTICO

Si bien explicamos antes, el diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer se basa en la clínica y el examen neuropsicológico, tal pretende mediante el examen de las funciones cognoscitivas y conductuales establecer patrones de relación entre el cerebro y la conducta, el uso de pruebas instrumentales, para reforzar el diagnóstico, es habitual.

En relación al empleo de pruebas instrumentales, destacamos 2 grupos, las pruebas estructurales de imagen y las pruebas funcionales de imagen. La TC y la RM, como dijimos, son técnicas utilizadas para detectar la presencia de atrofia. Además de averiguar la presencia o no de atrofia, se persigue en cuantificar el grado de atrofia de los lóbulos temporales, en especial del hipocampo y amígdala. Sin embargo, no se ha logrado demostrar de forma incuestionable, la existencia de marcadores diagnósticos específicos, ni tampoco, precoces para el diagnóstico de la enfermedad. Su objetivo primordial es descartar otras causas que justifiquen el deterioro mental del paciente, al menos en fases iniciales. La tomografía de emisión de positrones (PET), prueba funcional, es la de mayor precisión, ya que discrimina el 90 % de los sujetos con Alzheimer de los sujetos normales, aunque conlleva un alto coste con lo que principalmente se reserva para investigación. Por otro lado, la tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT) es más accesible, aunque en las formas leves de la enfermedad, su sensibilidad es insuficiente. La RM, todavía no es habitual en la batería de técnicas diagnósticas habituales de las demencias.



PET

El estudio de los parámetros habituales del líquido cefalorraquídeo (LCR), con la determinación de las concentraciones de proteínas Tau y Abeta42, podría contribuir al diagnóstico, sin embargo, la punción lumbar que acarrea hace que la técnica quede rechazada en la práctica clínica habitual.

Los criterios de diagnóstico más empleados son los de la clasificación internacional CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud, los del DSM-IV-R de la Asociación Psiquiátrica Americana, y los criterios NINCDS-ADRDA, y son mostrados en la siguiente tabla:

CARACTERÍSTICAS	CIE-10	DSM-IV	NINCDS-ADRDA
Afectación de la memoria	+	+	+
Afectación del pensamiento	+	-	-
Afasia, apraxia, agnosia o funciones ejecutivas alteradas	-	+	-
Deterioro de al menos una función de la memoria	+	+	+
Empleo de una prueba estándar	-	-	+
Deterioro de las actividades de la vida diaria (AVD)	+	-	-
Deterioro social y ocupacional	-	+	+
Deterioro del nivel previo	+	+	+
Inicio entre los 40-90 años	-	-	+
Inicio insidioso o poco definido	+	+	-
Deterioro lento	+	-	+
Deterioro progresivo	-	+	+
Ausencias de evidencias de otra enfermedad causante de demencia	+	+	+
Ausencia de inicio brusco	+	-	+
Ausencia de signos neurológicos focales	+	-	+
Ausencia de consumo de tóxicos	-	+	-
Síntomas no limitados a delirium	+	+	+
Ausencia de otro trastorno mental	-	+	-

Tabla 3: Criterios de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer

Podemos decir que, por el momento, no existe un diagnóstico simple, accesible, preciso, y precoz de las formas esporádicas de la enfermedad del Alzheimer, ya que para estudiar el tejido cerebral es necesario esperar a la autopsia que se realiza tras la muerte, por lo que el diagnóstico que se hace en vida tiene un carácter provisional, denominado diagnóstico posible o probable, igualmente los métodos actuales permiten hacer el diagnóstico con exactitud, comprobada a posteriori en la autopsia.

5.5. PRONÓSTICO

El tiempo de evolución de la enfermedad es muy variable. Los límites podrían situarse entre 2 y 20 años, siendo el inicio difícil de determinar. La divulgación social de los síntomas, incide en la precocidad del diagnóstico. Una vez establecido, la evolución corriente es de 5 a 10 años. La propia heterogeneidad de la progresión y el poco tiempo transcurrido desde la introducción de fármacos, hace que estas cifras sean aproximaciones. Como ya se explicó, en fases terminales, el paciente se presenta en cama con posturas fetales, resultando difícil su alimentación y presentando un alto riesgo de infecciones.

Por el momento, no existe ningún tratamiento que frene o modifique la evolución del Alzheimer, sin embargo, existen medicamentos que ayudan a paliar de forma temporal la sintomatología de la enfermedad, por ejemplo, la Rivastigmina, la Memantina, el Donepezilo, y la Galantamina. En 2006, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso del Donepezilo (Aricept) para el tratamiento de los síntomas severos del Alzheimer.



El Donepezilo en su forma comercial

5.6. AFECTACIÓN VISUAL

Los síntomas visuales de la enfermedad de Alzheimer, tales como, la agudeza visual, la visión del color, la sensibilidad al contraste, entre otros, se han atribuido a un deterioro degenerativo de las áreas cerebrales encargadas del procesamiento visual, sin embargo, hace 30 años se describió la pérdida de las células ganglionares de la retina, y una degeneración del nervio óptico en pacientes diagnosticados de

Alzheimer. Otros estudios, mostraron que los pacientes con Alzheimer presentan un adelgazamiento en su retina, especialmente en el área peripapilar y macular, respecto a pacientes sanos. También la coroides presentaba dicho adelgazamiento. Además, cabe señalar que los pacientes con deterioro cognitivo leve, muestran un adelgazamiento medio retiniano si se compara entre un individuo sano, y uno que presenta demencia, por lo que se puede correlacionar la evolución de la enfermedad con el adelgazamiento de la retina. Asimismo, la vascularización de la retina es diferente entre la población sana, y la población con enfermedad de Alzheimer, siendo dependiente a la proteína beta amiloide. Por lo tanto, todos estos hallazgos ponen de manifiesto que la neurodegeneración de la retina está íntimamente ligada con los trastornos visuales observados en los pacientes con Alzheimer.

Mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT), podremos parametrizar los biomarcadores expuestos, permitiendo diagnosticar o predecir la clínica del paciente. No obstante, esto está en proceso de investigación.

En la siguiente tabla se muestra, los cambios funcionales y patológicos en la visión, sobre aquellos pacientes diagnosticados de Alzheimer:

CAMBIOS FUNCIONALES	
Agudeza visual	En discusión, valores normales
Visión del color	50 % de los pacientes afectados en algunos estudios
Campo visual	Pocos estudios, campo visual inferior más afectado
Estereopsis	Reducida en los que presentan síntomas visuales
Dilatación de la pupila	En discusión, más sensibilidad
Fijación	Afectada en algunos
Sacádicos	Enlentecidos
Motilidad	Enlentecida. EL 50 % de los pacientes muestran anomalías en el inicio del sacádico
Movimientos de seguimiento	Afectados
Sensibilidad al contraste	Afectada para toda las frecuencias
Enmascaramiento visual	Afectado
Fusión de parpadeo crítico	No afectado
Flash ERG	No afectado
Patrón ERG	Reducción de la amplitud
Cortical PVE	En discusión
Visión espacial	El 40-50 % presenta anomalías
Lectura	Problemas comprensión
Reconocimiento visual	El 50 % afectados
Coordinación ojo-cabeza	Afectado
Alucinaciones	El 20 % afectados
CAMBIOS PATOLÓGICOS	
Lente	Deposición beta amiloide
Retina	Reducción de las células ganglionares, adelgazamiento
Disco óptico	Palidez, atrofia óptica
Nervio óptico	Reducción axones nerviosos
Núcleo geniculado lateral	Acumulación de lipofusina
Núcleo supraquiasmático	Degeneración
Corteza visual	Rara vez atrofia, mielina reducida, pérdida de células piramidales
B17	Numerosas placas seniles

Tabla 4: Cambios funcionales y patológicos en la visión

Un estudio mediante OCT, demostró que había una reducción del 17.561 %, en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con Alzheimer, y que el mismo se distribuía de forma diferente según zona: margen superior, inferior, nasal, y temporal (respectivamente, 18.829 %, 25.775 %, -16.877 %, y 14.565 %).

Podemos concluir que existen diferencias significativas entorno al espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en los pacientes diagnosticados de Alzheimer, respecto a pacientes sanos.

Respecto a la visión del color, un estudio demostró que los pacientes diagnosticados de Alzheimer, presentan una alteración de la visión del color inespecífica, independientemente del grado de evolución de la enfermedad. Para ello, emplearon el test de Ishihara, y el TV-16.

El TV-16 está dirigido a los niños, sin embargo, se utilizó para evitar que la capacidad cognitiva influenciara en los resultados. Asimismo, en el grupo control se dispuso del mismo número de pacientes con catarata, o degeneración macular asociada a la edad (DMAE), ya que ambas patologías son muy comunes en la población geriátrica, y por lo tanto, no se deben de excluir del estudio pero, sí tener en una misma proporción para ambos grupos, ya que de por sí presentar las mencionadas, supone una alteración en la visión del color.

Sólo el 62 % de los pacientes con Alzheimer completó el test sin errores, en contraste al 88 % del grupo control.

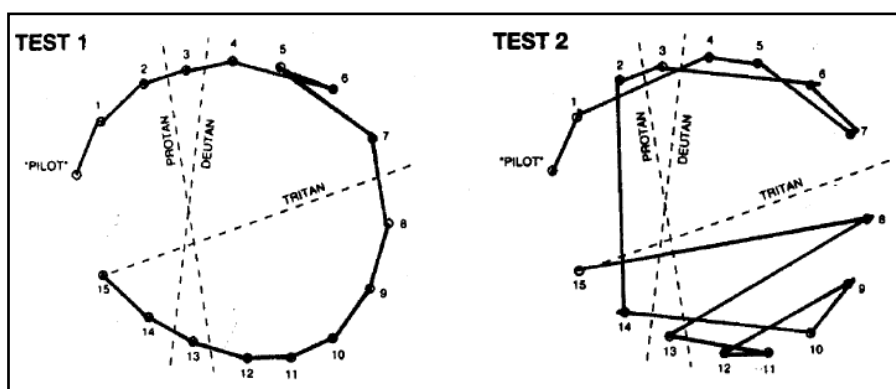


Ilustración 2: TEST 1→Paciente sano, pasa; TEST 2→Paciente con Alzheimer, falla, no define

Por otro lado, estudios demuestran que los pacientes diagnosticados de Alzheimer, que además presentan glaucoma y/o DMAE, transcurren las últimas con cursos más agudos de pérdida visual.

6. PSEUDODEMENCIA

La pseudodemencia es un trastorno afectivo, una depresión que se presenta con diferentes patrones de deterioro cognitivo y puede simular una demencia, por lo que, es un cuadro reversible.

El inicio puede ser establecido con exactitud, cuestión que no sucede en la demencia degenerativa, ya que el inicio de la enfermedad se establece con un marco amplio.

La persona afectada de pseudodemencia se queja frecuentemente de pérdidas cognitivas, enfatiza sus incapacidades, y exagera sus fracasos, por lo contrario, una persona con demencia suele ocultar sus discapacidades y no suele quejarse de sus pérdidas cognitivas. Es habitual, ver a los afectados de pseudodemencia en estado de confusión y apáticos.

A las preguntas que se les plantean, responden con un: “no sé”, sin embargo, si hay demencia, la respuesta es incongruente y errónea, a menudo.

Una vez el diagnóstico es depresión, se trata con antidepresivos, presentando a posteriori un recobro de su funcionamiento cognitivo normal.

7. ATROFIAS LOBARES FRONTOTEMPORALES

Las atrofiyas lobares frontotemporales son un grupo heterogéneo de enfermedades cuya clasificación definitiva se complete una vez conocida el origen de cada una de ellas.

La mayoría de demencias frontales son enfermedades raras, por lo que no es conocida su incidencia y prevalencia, aunque es más frecuente en personas jóvenes.

7.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La “demencia frontal” es un complejo sintomático, cuyo marcador común es una atrofia frontal (o frontotemporal), y en clínica, al menos al inicio, es más conductual que cognitiva. Las formas más comunes son la degeneración frontotemporal inespecífica, la enfermedad de Pick, la afasia progresiva primaria, y otras formas de afectación frontal catalogadas como raras.

El síndrome frontotemporal se caracteriza por alteraciones de la conducta, la personalidad, y el área humor/afecto con una alteración más leve de la memoria y la orientación. En su inicio puede confundirse con un proceso depresivo o psicótico.

Los test de memoria ejecutiva, criterio, planificación, abstracción, pueden estar alterados de forma precoz. A medida que avanza, se añaden déficits neurológicos diversos, con afectación del habla hasta llegar a mutismo y trastornos motores diversos.

La enfermedad de Pick se caracteriza por una marcada atrofia frontal, y en ocasiones, temporal. Las frontales con afección conductual y las temporales, en ocasiones indistinguibles de la enfermedad de Alzheimer, con alteraciones en la memoria y el lenguaje.

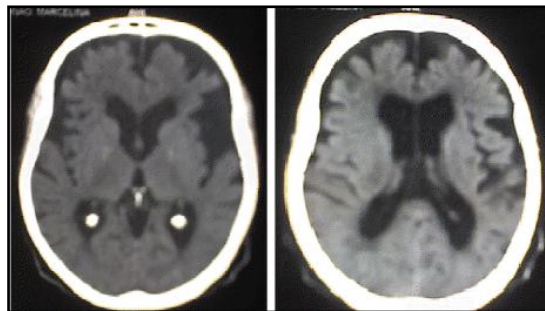
La afasia progresiva primaria se caracteriza por la anomia, es decir, el hecho de no reconocer o recordar el nombre de las cosas, las frecuentes parafasias, lo que se refiere a, la sustitución de palabras no evocadas por otras, y la pérdida de fluidez verbal, en fases iniciales. La mayoría de pacientes acaban experimentando un deterioro cognitivo generalizado. Algunos podrían mostrar signos de afección motora.

7.2. ETIOLOGÍA

De origen desconocido, no obstante, se ha demostrado que si hay afectación motora, existen mutaciones en el gen tau.

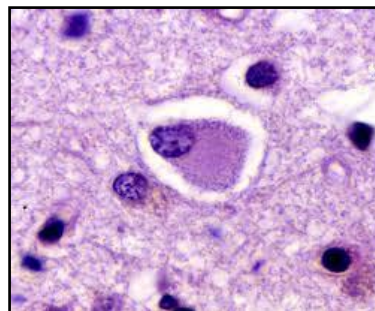
7.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El examen macroscópico muestra una atrofia cortical frontal y de la porción anterior de los lóbulos temporales.



La RM puede ser normal en estadios iniciales (izquierda)

La enfermedad de Pick presenta una histología diferencial que consiste en las inclusiones argirofílicas, los llamados cuerpos de Pick, en los cuerpos celulares neuronales del neocórtex y el hipocampo.



Cuerpos de Pick

7.4. DIAGNÓSTICO

La presencia de un trastorno conductual que predomina sobre el deterioro cognitivo. La TC y/o RM, muestran una atrofia selectiva de los lóbulos frontales y temporales anteriores. Asimismo, el PET y/o SPECT, pueden plasmar un hipometabolismo sin venir acompañado de una marcada atrofia estructural.

7.5. TRATAMIENTO

No existen tratamientos que modifiquen el curso natural de la enfermedad, sin embargo, el tratamiento psiquiátrico resulta útil tanto para el paciente como para su familia.

8. DEMENCIA VASCULAR

La demencia vascular se define como un deterioro de la memoria y de 2 o más dominios cognitivos, lo suficientemente severos como para interferir en las actividades de la vida diaria, requiriéndose demostración clínica.

Acontece el 13-19 % de los casos de demencia.

8.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar déficits predominantes de memoria, orientación, lenguaje, atención, habilidades visoespaciales, y razonamiento abstracto. La disfunción del lóbulo frontal suele preceder el cuadro de demencia.

En la siguiente tabla mostramos, mediante ponderación, características que definen el cuadro clínico de una demencia vascular:

CARACTERÍSTICA	VALOR
Inicio abrupto	2
Deterioro escalonado	1
Curso fluctuante	2
Confusión nocturna	1
Relativa preservación de la personalidad	1
Depresión	1
Quejas somáticas	1
Incontinencia emocional	1
Antecedentes/Existencia de HTA	1
Historia de ictus	2
Evidencia de ateromatosis asociada	1
Síntomas neurológicos focales	2
Signos neurológicos focales	2

Tabla 5: Manifestaciones clínicas de la demencia vascular

Puntuaciones superiores a 7 sugieren la presencia de demencia vascular, mientras que puntuaciones de 4 o menos, no.

8.2. ETIOLOGÍA

Los infartos cerebrales causan la mayoría de casos de demencia vascular.

La localización y el número de lesiones es importante, son las lesiones bilaterales, las del lado izquierdo cerebral, las talámicas, las de la arteria cerebral anterior, y las frontales, las que se asocian con más frecuencia a deterioro cognitivo.

8.3. TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en tratar los factores de riesgo tales como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo, o la dislipemia.

9. ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob fue descrita en 1920. Se ha cifrado su incidencia en un caso por millón de habitantes/año. Es una encefalopatía espongiforme subaguda, y potencialmente transmisible. Afecta tanto hombres como mujeres, iniciándose entre los 50 y los 70 años.

9.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por el inicio subagudo, en pocos días o semanas, de un deterioro cognitivo con problemas de memoria, cálculo, razonamiento abstracto, trastornos del lenguaje, y alteraciones visuales. La presencia de alucinaciones y trastornos conductuales, como ataques de pánico y psicosis, no es extraño.

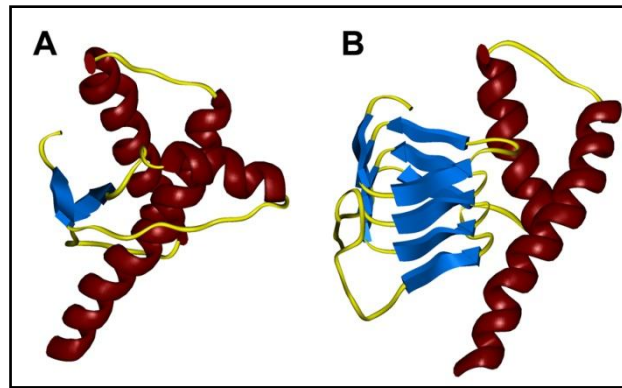
En su variante Heidenhain, se inicia con trastornos visuales como la alteración de la agudeza visual, los déficits campimétricos, y la dificultad en el reconocimiento de caras o colores, luego se añade el cuadro de demencia.

El cuadro clínico suele evolucionar hacia un estado de mutismo acinético en que el paciente apenas es capaz de moverse, articular palabras, deglutir, o reconocer su entorno. La supervivencia una vez iniciado el cuadro, está entorno a los 6 meses.

9.2. ETIOLOGÍA

La causa de la enfermedad es debida a un agente infeccioso denominado príon que no es más que una proteína, no virus como se pensaba en un inicio.

La proteína priónica es codificada en el hombre en un gen situado en el brazo corto del cromosoma 20. Tanto la proteína normal como la anómala contiene la misma secuencia de aa, lo que las diferencia es la configuración de su plegamiento.



A: Proteína normal; B: Proteína anómala

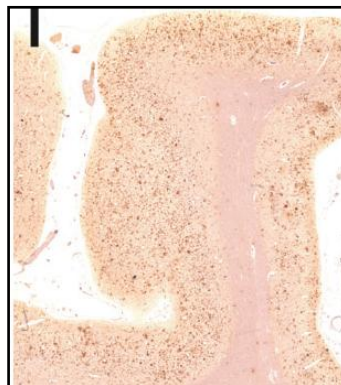
Su configuración anormal, hace que sea resistente a la acción de las propias proteasas, por lo que no se degrada. Además del cambio de configuración, existe depósito de amiloide a nivel cerebral.

Los casos genéticos debidos a mutaciones en el gen de la proteína priónica, constituyen menos del 10 % de los casos.

Asimismo, se puede adquirir de forma iatrogena.

9.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La presencia de degeneración espongiiforme y depósito de amiloide en el córtex cerebral, y pérdida neuronal y astrogliosis, es decir, aumento del número de astrocitos causado por la muerte neuronal, en múltiples áreas cerebrales.



La corteza visual primaria de un paciente con Creutzfeldt-Jakob, la deposición de la proteína priónica viene marcada en color marrón

9.4. DIAGNÓSTICO

No existe una prueba complementaria que permita establecer el diagnóstico, sin embargo, la RM puede mostrar alteraciones de la señal a nivel de ganglios basales y en córtex cerebral, y el electroencefalograma puede plasmar la presencia de complejos periódicos (30 % en el inicio vs. 60-70 % en estadios posteriores) y un enlentecimiento

del ritmo de fondo. El examen del líquido cefalorraquídeo puede demostrar la presencia de la proteína sin necesidad de que la misma provoque una lesión a posteriori, con el consiguiente daño neuronal.

9.5. TRATAMIENTO

No existe tratamiento por ahora, sólo preventivo, es decir, la descontaminación adecuada del material quirúrgico que ha estado en contacto con tejidos neurológicos.

9.6. AFECTACIÓN VISUAL

En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob los pacientes pueden presentar síntomas visuales, ya sea en el inicio como en el trascurso. La misma afecta a los ojos, las vías ópticas, y varias zonas del cerebro involucradas en la función visual, especialmente la corteza visual primaria. Los síntomas visuales los dividiremos en:

- **FUNCIÓN OCULAR PRIMARIA:** La agudeza visual puede disminuir a medida que progresa la enfermedad, sin embargo, no hay cambios en el fondo del ojo, salvo atrofia óptica ocasional. Los reflejos pupilares y la visión del color suelen ser normales. En un 10 % se presentan pérdidas difusas de visión en ambos ojos, visión borrosa, pérdida de campo visual, y diplopía.
- **MOVIMIENTOS OCULARES:** Se ponen de manifiesto las alteraciones en la motilidad pero, rara vez es la presentación característica. Entre ellas están, el nistagmus, o los defectos del sacádico y de los movimientos de seguimiento.
- **POTENCIALES VISUALES EVOCADOS:** Pueden presentar normalidad a un patrón pero, anomalías en un estímulo flash.
- **FUNCIONES VISUALES COMPLEJAS:** Dificultades en la identificación de objetos, problemas en la percepción de la profundidad, la prosopagnosia, es decir, el no reconocer rostros, los problemas en la lectura, o las alucinaciones.

CONCLUSIONES

- 1) Las enfermedades neurodegenerativas, más de 100 conocidas, se caracterizan por la pérdida progresiva e imparable de neuronas, por lo tanto, son irreversibles, ya que las células gliales reactivas migran al lugar de la lesión iniciando el proceso de limpieza de los restos, y formando cicatrices que impiden la regeneración.
- 2) En su mayoría, se desconoce la etiología de las enfermedades neurodegenerativas pero, sí el principal factor de riesgo: la edad.
- 3) Las enfermedades neurodegenerativas son difíciles de clasificar, ya que muchas de ellas coinciden desde el punto de vista clínico y anatomopatológico, asimismo en algunas se presentan cursos clínicos iniciales muy variables. Hasta que no se determinan los factores diferenciales, no se etiqueta como propiamente enfermedad, y confluye para entonces en un subgrupo sin clasificar.
- 4) Las reservas funcionales son las responsables de que el paciente no ponga de manifiesto los diferentes síntomas asociados a la enfermedad y, por lo tanto, no se distinga claramente el inicio de la misma. Al no saber exactamente cuándo se da comienzo a la pérdida de neuronas, los tratamientos preventivos se ven muy limitados.
- 5) Algunas enfermedades neurodegenerativas pueden comprometer la visión, destacando el papel de la enfermedad de Alzheimer, y de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- 6) Hay que saber diferenciar un proceso de envejecimiento respecto a uno patológico, para determinar si hay demencia o no. Asimismo, no confundir con pseudodemencia, que no deja de ser un proceso reversible.
- 7) La falta de memoria y la reducción de la actividad, acompañada de depresión, es el cuadro más frecuente de diagnóstico de demencia. Los trastornos en el lenguaje se ponen de manifiesto en las fases más avanzadas de la enfermedad.
- 8) Las demencias pueden clasificarse en primarias y secundarias.
- 9) Si hay demencia, existe un 70 % de probabilidades que estemos ante la enfermedad de Alzheimer.
- 10) La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer está más vinculada en los países más desarrollados, donde la esperanza de vida es mayor.
- 11) Según criterios NINCSDS-ADRDA, existen 3 categorías diagnósticas para la enfermedad de Alzheimer: probable, posible, y definida.
- 12) En la enfermedad de Alzheimer, la memoria reciente como la capacidad de aprendizaje, se ven afectadas en los periodos iniciales. La memoria remota, es más perdurable en el tiempo, asimismo, la memoria musical. Por otra parte, la tríada de afasia-apraxia-agnosia aparece en distintos grados, combinaciones, y momentos distintos de evolución.

- 13) La hipertensión arterial y determinadas dislipemias, son factores de riesgo de la aparición de la enfermedad de Alzheimer.
- 14) La atrofia cortical global, y la formación de placas seniles, son características propias de un cerebro diagnosticado de enfermedad de Alzheimer.
- 15) No existen técnicas precisas para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, recurriendo habitualmente, a la TC y a la RM. La autopsia es la única reveladora de la presencia o no de la enfermedad de Alzheimer, con exactitud.
- 16) Existen tratamientos paliativos para la enfermedad de Alzheimer, aprobados por la FDA.
- 17) La afección visual de la enfermedad de Alzheimer, se ha atribuido al deterioro cognitivo de las áreas cerebrales encargadas del procesamiento visual, no obstante, es reciente estudios que demuestran que cambios en la morfología del ojo, tales como la pérdida de las células ganglionares de la retina o una degeneración del nervio óptico, podrían estar íntimamente relacionadas con las alteraciones visuales de estos pacientes.
- 18) Mediante la OCT, podremos parametrizar los biomarcadores de la neurodegeneración de la retina, como forma fiable de diagnóstico en vida, de la enfermedad de Alzheimer.
- 19) La visión del color en la enfermedad de Alzheimer está alterada en un 50 % de los pacientes, sin embargo, la misma no define.
- 20) Las atrofias lobares frontotemporales son más frecuentes en personas jóvenes.
- 21) La demencia vascular tiene como requisito, para diagnosticarse como tal, que se presenten 2 o más dominios cognitivos afectados.
- 22) La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una encefalopatía espongiforme subaguda, y potencialmente transmisible. Causada por un agente infeccioso, denominado príón. Se caracteriza por un deterioro cognitivo, y con alteraciones visuales, asimismo, las alucinaciones, y los trastornos conductuales, no son extraños.
- 23) En la variante Heidenhain de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, se inicia con trastornos visuales, tales como agudeza visual, campo visual, y dificultad en el reconocimiento de caras o colores, luego se añade demencia.
- 24) En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob puede disminuir la agudeza visual. La atrofia óptica es ocasional, así como la pérdida de campo visual, y diplopía. Aunque no sea característico, puede aparecer nistagmus, y los sacádicos y/o los movimientos de seguimiento, pueden verse alterados.

VALORACIÓN PERSONAL

Con el trabajo final de carrera, doy por acabada una etapa que ha marcado mi camino en la vida y que perdurará en mi recuerdo.

La dedicación al tema tratado me ha permitido tener un conocimiento de lo qué es una enfermedad neurodegenerativa y de lo qué supone, tanto para el paciente como a su entorno más cercano.

Asimismo, he podido comprobar que la visión está relacionada con la neurodegeneración, ya sea a nivel córtex cerebral como retiniano. Aunque queda mucho por saber aún.

Ahora puedo empatizar más con el paciente, puedo acercarme más a él y entender sus síntomas como conducta, tratándolo desde la plena comprensión.

Tengo la esperanza que conforme avance los años el diagnóstico de estas enfermedades, muchas sin catalogar aún, pueda ser más precoz y preciso, asimismo que los tratamientos pasen a ser curativos.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. *Cognitive impairment in neurodegenerative diseases & preclinical models* [en línea]. Desconocido: MD Biosciences, 31 de julio del 2013. [Consulta: 24 de septiembre del 2015]. Disponible en: <http://www.mdbiosciences.com/blog/bid/99588/Cognitive-impairment-in-neurodegenerative-diseases-preclinical-models>

Anónimo. *Dossier TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS* [en línea]. Desconocido: Desconocido, desconocido. [Consulta: 24 de septiembre del 2015]. Disponible en: <http://www.imsero.es/InterPresent1/groups/imsero/documents/binario/min148dosier.pdf>

Anónimo. *Enfermedades neurodegenerativas* [en línea]. Desconocido: MedlinePlus, desconocido. [Consulta: 24 de septiembre del 2015]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/degenerativenervediseases.html>

Anónimo. *Fundació ACE* [en línea]. Barcelona: Desconocido, desconocido. [Consulta: 15 de diciembre del 2015]. Disponible en: <http://www.fundacioace.com/es/alzheimer-3/que-es/>

Anónimo. *fundación pasqual maragall* [en línea]. Barcelona: Desconocido, desconocido. [Consulta: 6 de enero del 2016]. Disponible en: <https://fpmaragall.org/alzheimer-enfermedad/preguntas-frecuentes-sobre-alzheimer/>

Anónimo. *ODONTO 1 – NEURO* [en línea]. Desconocido: Desconocido, desconocido. [Consulta: 24 de septiembre del 2015]. Disponible en: <http://enfermedades-neurodegenerativas.wikispaces.com/1.+Introducci%C3%B3n>

Anónimo. *Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer* [en línea]. Clarksburg: BrightFocus Foundation, desconocido. [Consulta: 8 de enero del 2016]. Disponible en: <http://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/tratamiento-de-la-enfermedad-de-alzheimer>

bicicleta cullera poma. (2010). [DVD] España: Carles Bosch

Criado, Miguel Ángel. *El alzhéimer no puede con la música* [en línea]. Madrid: EL PAÍS, 25 de junio del 2015. [Consulta: 8 de enero del 2016]. Disponible en: http://elpais.com/elpais/2015/06/23/ciencia/1435064927_042235.html

Del Pino, A. La salut mental en la persona gran. Delirium i demència. Infermeria de Salut Mental. Universitat de Barcelona. 2012. L'Hospitalet Llobregat, Barcelona

Denise A. Valenti, O. D. "Alzheimer's disease: Visual system review". *Optometry*, vol. 81, nº x (2010), p. 12-21

Deví Bastida, Josep. Deus Yela, Joan. Las demencias y la enfermedad de Alzheimer: Una aproximación práctica e interdisciplinar. Rubí (Barcelona): isep, 2004

El Hijo de la Novia. (2001). [DVD] Argentina: Juan José Campanella

García Campos, Juan Manuel. *España es el tercer país del mundo con mayor prevalencia de demencia* [en línea]. Barcelona: LA VANGUARDIA, 21 de septiembre del 2015. [Consulta: 27 de diciembre del 2015]. Disponible en: <http://www.lavanguardia.com/vangdata/20150921/54436689220/espana-prevalencia-demencia.html>

García, M. La malaltia en la gent gran. Infermeria gerontològica. Universitat de Barcelona. 2010. L'Hospitalet Llobregat, Barcelona

García, M. L'envelliment saludable: necessitats bàsiques. Infermeria gerontològica. Universitat de Barcelona. 2010. L'Hospitalet Llobregat, Barcelona

Gauthier, Serge. Scheltens, Philip. Cummings, Jeffrey L. Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados. Barcelona: Ars Medica, 2006

Martín Carrasco, Manuel. Enfermedad de Alzheimer. Barcelona: Amat, 2012

Maurer, Konrad. Maurer. Ulrike, Maurer. Alzheimer. Madrid: Díaz de Santos, 2005

Mona Pache. Claudia H. W. Smeets. Paola Fontana Gasio. Egemen Savaskan. Josef Flammer. Anna Wirz-Justice. Hedwig J. Kaiser. "Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease". *Age and Ageing*, vol. 32, nº 4 (2003), p. 422-426

Richard A. Armstrong. "Alzheimer's Disease and the Eye". *J Optom*, vol. 2, nº x (2009), p. 103-111

Richard A. Armstrong. "Creutzfeldt-Jakob disease and vision". *Clinical and Experimental Optometry*, vol. 89, nº 1 (2006), p. 3-9

Versión española - Bicicleta, cuchara, manzana. (2012). [VÍDEO] España: TVE

Xue-Fei He. Yi-Ting Liu. Cheng Peng. Fan Zhang. Shi Zhuang. Jin-Song Zhang. "Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis". *International Journal of Ophthalmology*, vol. 5, nº 3 (2012), p. 401-405

TABLA 1/2/5. ILUSTRACIÓN 1: Deví Bastida, Josep. Deus Yela, Joan. Las demencias y la enfermedad de Alzheimer: Una aproximación práctica e interdisciplinar. Rubí (Barcelona): isep, 2004

TABLA 4: Richard A. Armstrong. "Alzheimer's Disease and the Eye". *J Optom*, vol. 2, nº x (2009), p. 103-111

ILUSTRACIÓN 2: Mona Pache. Claudia H. W. Smeets. Paola Fontana Gasio. Egemen Savaskan. Josef Flammer. Anna Wirz-Justice. Hedwig J. Kaiser. "Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease". *Age and Ageing*, vol. 32, nº 4 (2003), p. 422-426